



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 617 972 A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

②① Anmelde­nummer: 94104381.2

⑤ Int. Cl.⁵: **A61L 15/58**, **A61L 15/44**

② Anmeldetag: 19.03.94

③ Priorität: 27.03.93 DE 4310012

⑦1 Anmelder: RÖHM GMBH
Kirschenallee
D-64293 Darmstadt (DE)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.10.94 Patentblatt 94/40

(72) Erfinder: **Lehmann, Klaus, Dr.**
Brünnersweg 12
D-64380 Rossdorf (DE)
 Erfinder: **Peterleit, Hans-Ulrich**
Lortzingstrasse 22
D-64291 Darmstadt (DE)
 Erfinder: **Assmus, Manfred**
Erbsengasse 9
D-64404 Bickenbach (DE)

Ⓜ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL SE

⑤4 **Dermales therapeutisches System** aus einer schmelzfähigen Poly(meth)-acrylat-Mischung.

② Für dermale therapeutische Systeme mit gesteuerter Wirkstofffreigabe werden Polymermischungen aus Poly(meth)acrylaten beschrieben, in denen die wirkstoffsteuernde Polymerkomponente funktionelle Gruppen trägt und eine weitere Polymerkomponente das Schmelz-, Fließ- und Klebeverhalten des Therapiesystems requiriert.

EP 0 617 972 A2

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft zum Aufbringen auf die Haut vorgesehene, dermal und transdermal wirkende Therapiesysteme, bei denen die Abgabe des Wirkstoffs an die Haut durch Polymere gesteuert wird.

Stand der Technik

Für eine geregelte und kontinuierliche Freigabe von Wirkstoffen an die Haut oder durch die Haut werden üblicherweise Pflaster verwendet, bei denen eine Klebemasse mit einer Pharmaka-haltigen Schicht und einer Trägerfolie oder einem Stoffgewebe, zu einer mehrschichtigen Zubereitung formuliert sind.

Als Klebemassen dienen zur Befestigung von flächigen flexiblen Substraten auf der Haut druckempfindliche Hauthaftkleber. Mit Hauthaftklebern lassen sich nicht nur wirkstoffhaltige Substrate, wie Wundpflaster oder medizinische Haftpflaster fest und dauerelastisch an der Haut befestigen. Sie eignen sich auch zum Aufbau von wirkstoffhaltigen, örtlich oder transdermal wirkenden, auf der Haut haftenden Schichten, d.h. von Arzneimitteln mit topischem oder systemischem pharmazeutischem Wirkstoff. Vorteilhaft läßt sich diese Arzneiform als Depotpräparat für die verzögerte Freigabe des Wirkstoffes und damit auch länger anhaltenden Wirkung einsetzen.

Im allgemeinen werden solche dermalen oder transdermalen Systeme aus mehreren Schichten aufgebaut: Trägerfolie, Depotschicht mit Arzneimittel, Diffusion kontrollierende Schicht, auf der Haut haftende Schicht und Abdeckfolie, die vor der Anwendung abgezogen wird. Es besteht jedoch zur Vereinfachung der Herstellung oft der Wunsch, weniger Schichten aufzubringen und die Funktion mehrerer Schichten in einer zu vereinen, im einfachsten Fall nur eine Schicht, die auf der Haut klebt aber auch den Wirkstoff enthält. Trägerfolie und Abdeckfolie haben dann nur die Funktion einer Verpackung.

Für die Herstellung von Hauthaftklebern dienen klebrige Polymere natürlicher oder synthetischer Herkunft. Als auf der Haut fixierbare synthetische Polymere sind filmbildende Poly(meth)acrylate, mit ihren durch die Herstellung möglichen, großen Eigenschaftsvarianten schon seit vielen Jahren als Hauthaftkleber und für transdermale therapeutische Systeme bekannt.

In der DE-OS 36 12 305 ist ein pharmazeutisches Mittel zur lokalen und reizarmen Therapie der Psoriasis aus an sich bekannten antipsoriatischen Wirkstoffen und aus filmbildenden Polymeren in Lösung oder in Dispersion beschrieben, aus dem sich nach Auftragung auf die befallene Haut-

stelle, der therapeutisch wirksame Film bildet.

Aus der EP-A 0 394 956 sind anionische (Meth)acrylat-Copolymerisate und aus der EP-A 0 415 055 sind kationische (Meth)acrylat-Copolymerisate bekannt, die sich in Form ihrer wassergelösten Salze in gleicher Weise zur Bildung von Hauthaftklebern für Wundpflaster und für die Bildung eines transdermal wirkenden, zum Aufbringen auf die Haut vorgesehenen Arzneimittels eignen.

Die deutsche Patentschrift DE-C 32 08 853 beansprucht eine pharmazeutische Verbundzubereitung für die Anhaftung auf der Haut durch eine selbstklebende Masse, die auch die pharmazeutische Wirksubstanz in einer höheren Konzentration als es deren Löslichkeit in der Klebesubstanz entspricht, enthält, bei der diese Mischung auf einem Polymerfilm aufgebracht ist, den die Wirksubstanz durchwandern kann. Die Anforderungen an die Klebeeigenschaften, Verträglichkeit, Löslichkeit und Freigabefähigkeit werden danach am besten von Acryl-Copolymeren erfüllt. Acryl-Copolymere, das sind bevorzugt Copolymere mit wenigstens 50 Gew.-% an Alkylacrylat oder Alkylmethacrylat mit durchschnittlich wenigstens 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest. Sie werden als Lösung mit dem Wirkstoff zum transdermalen therapeutischen System formuliert.

Problem und Lösung

Poly(meth)acrylate sind wegen ihrer guten Hautverträglichkeit ausgezeichnete Hilfsstoffe für dermale Arzneiformen. Die Anwendung in Form organischer Lösungen ist wegen der Feuergefährlichkeit und Toxizität der Lösungsmittel und erheblichem technischem und organisatorischem Aufwand zum Schutz des Bedienungspersonals und Entsorgung der Lösungsmittel verbunden. Wäßrige Dispersionen sind gefahrlos zu handhaben, doch erfordert das Trocknen hohen Energieaufwand, sorgsam gesteuerte Trocknungsprozeduren und damit ebenfalls komplizierte technische Einrichtungen. Die einsetzbaren Dispersionen sind außerdem anfällig gegen mikrobiologisches Wachstum, sind nur begrenzt lagerstabil, können bei Wirkstoffzusatz koagulieren und enthalten Emulgatoren, die die Funktion der Arzneiform und deren Lagerstabilität, sowie die Verträglichkeit auf der Haut, erheblich beeinträchtigen können.

Es wurde nun gefunden, daß man durch ein Aufschmelzen und Ausstreichen (Hot-melt-Verfahren) von ausgewählten Mischungen von Poly(meth)acrylaten in einfacher Weise Arzneistoffe zur Abgabe an die Haut oder Schleimhaut formulieren kann. Durch Abstimmung der Polymerkomponenten mit den Wirkstoffen und weiteren Hilfsstoffen wie Weichmacher, penetrationsfördernden Substanzen, u.a., ist es nun möglich, die Wirkstoffabgabe

an die Haut zu steuern und therapiegerechte Freigabeprofile zu erzielen.

Die Polymer-Mischungskomponenten werden nach zwei wesentlichen Gesichtspunkten ausgewählt:

1. Beeinflussung der Wirkstoffabgabe durch (Meth)acryl-Polymere, die funktionelle Gruppen enthalten

2. Beeinflussung des Schmelz- und Fließverhaltens durch Poly(meth)acrylate, die keine oder nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthalten. Weichmacher werden ggf. zur Herabsetzung der Schmelztemperatur und Verminderung der Schmelzviskosität zusätzlich benötigt.

Die Erfindung betrifft ein:

Schichtförmiges dermales therapeutisches System mit verzögerter Wirkstoffabgabe mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere Schichten aus Mischungen von Poly(meth)acrylaten aufgebaut und aus einer Schmelze hergestellt werden und die Mischungskomponente 1 aus (Meth)acryl-Polymeren besteht, die funktionelle Gruppen enthalten, die Mischungskomponente 2 das Fließverhalten reguliert und nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthält.

Die polymeren Mischungskomponenten sind einmal filmbildende Polymere auf (Meth)acrylat-Basis, die funktionelle Gruppen enthalten, und durch Wechselwirkung mit dem System die Wirkstoffabgabe beeinflussen können, und daneben Polymere auf (Meth)acrylat-Basis, im wesentlichen aus C₁- bis C₁₂-Alkylestern der (Meth)acrylsäure, mit höchstens nur unerheblichen Mengen an Monomeren mit funktionellen Gruppen aufgebaut, und die das Schmelz- und Fließverhalten der polymeren Klebschicht regulieren.

Die Molekulargewichte der erfindungsgemäß eingesetzten Polymere liegen zwischen 10.000 und 2.000.000 g/mol.

Zur Herabsetzung der Schmelztemperatur und Verminderung der Schmelzviskosität der Polymermischung können gegebenenfalls noch niedermolekulare Weichmacher zugesetzt werden.

Auch ist der Zusatz pharmazeutischer Hilfsstoffe wie Penetrationsfördernde oder -hemmende Substanzen, Konservierungstoffe, Farbstoffe u.a. möglich.

Ausführung der Erfindung

(1) Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Hauthaftkleber werden als funktionelle Gruppe n enthaltende Poly(meth)acrylate, beispielsweise die für das Überziehen von Arzneimitteln in als Eudragit b bekannten Acrylharze eingesetzt. Diese Polymeren sind Copolymerisa-

te von Methacrylestern und Acrylestern und gegebenenfalls auch weiteren Vinylmonomeren, mit Monomeren mit funktionellen Gruppen n, wodurch die Polymeren kationischen, anionischen oder hydrophilen Charakter haben. Die Zusammensetzung des funktionellen Polymerisats sollte so sein, daß der daraus gebildete Film zwar trocken und hart, aber nicht spröde ist. Dieses Eigenschaftsbild zeigen Polymerisatfilme, deren dynamische Glasstemperatur (auch als T_{g(dynm)}) nach DIN 53445 im Bereich von -10 bis 100 Grad C, vorzugsweise 10 bis 60 Grad C liegt. Comonomere, die den funktionellen Charakter der (Meth)acrylat-Polymeren erbringen, sind beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure für anionische Polymere, oder N-Dimethylamino-ethylmethacrylat oder -acrylat, N-[3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]-methacrylamid für kationische Polymere oder 2-Hydroxyethyl(meth)acrylat, 2-Hydroxypropyl(meth)acrylat und Trimethylammoniumethyl(meth)acrylchlorid für Polymere hydrophilen Charakters.

Die Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden funktionellen Poly(meth)acrylate geschieht in bekannter Weise wie üblich, durch Substanzpolymerisation, Lösungspolymerisation oder Emulsions(Dispersions)polymerisation. Für die Bereitung der Polymermischungen wird das Polymere als Feststoff in Form von Granulat bzw. Pulver mit Korngrößen von etwa 0,1 bis 0,5 mm verwendet, wozu es nach der Polymerisation, z.B. durch Granulierung von extrudiertem Substanzpolymerisat, wie es beispielsweise die kationischen Copolymerisate sind, oder durch Sprühtrocknung oder Gefrier Trocknung von Emulsionspolymerisaten mit Teilchengrößen von ca. 50 bis 500 µ, wie z.B. die Säuregruppenhaltigen anionischen Poly(meth)acrylate, oder durch Eindampfen bzw. durch Ausfällen von Polymerlösungen, gewonnen wird.

Beispiele für Poly(meth)acrylate mit funktionellen Gruppen sind:

Copolymerisat mit ca. 50 Gew.-% Monomereinheiten mit tertiären Aminogruppen: Eudragit E 100

Copolymerisat mit ca. 10 % quartären Ammoniumgruppen: Eudragit RS 100

Copolymerisat mit ca. 50 Gew.-% Monomereinheiten mit Carbonsäuregruppen: Eudragit L 100-55 bzw. Eudragit L 100

Copolymerisat mit ca. 30 Gew.-% Monomereinheiten mit Carbonsäuregruppen: Eudragit S 100

Copolymerisate mit ca. 70 Gew.-% Monomereinheiten mit Carbonsäuregruppen: EUDISPERT

Copolymerisate von Methylacrylat und Butyl-

acrylat mit mehr als 10 Gew.-% Methacrylsäure Copolymerisate mit Hydroxyalkyl(meth)acrylat.

(2) Polymere ohne oder nur mit unerheblichen Mengen an funktionellen Gruppen, die in der erfindungsgemäßen Mischung das Schmelz- und Fließverhalten sowie die Klebrigkeit des neuen dermalen und transdermalen therapeutischen Systems ermöglichen, sind Poly(meth)acrylate, deren dynamische Glastemperaturen nach DIN 53445 im Bereich von -70 bis etwa 80 Grad C liegen. Besonders bevorzugt werden Poly(meth)acrylate deren Glastemperaturen im Bereich von -50 bis +70 Grad C, vorwiegend im Bereich von +10 bis 70 Grad C liegen.

Beispiele für solche Polymere sind:

Copolymerisate aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat, vorzugsweise mit mehr als 30 Gew.-% Ethylacrylat.

Copolymerisate aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit ca. 5 % Trimethylammonioethylmethacrylchlorid.

Copolymerisate von Methylacrylat und Methylmethacrylat.

Copolymerisate von Methylmethacrylat mit Butyl(meth)acrylat und/oder 2-Ethylhexylmethacrylat.

(3) Dermale und transdermale Wirkstoffe, deren Abgabe aus dem auf der Haut aufgetragenen Therapie-System durch die Polymerenkombination aus (1) und (2) gesteuert wird, müssen aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften in der Lage sein, am Wirkort, eine therapeutisch wirksame Konzentration aufzubauen. Die dermale Therapie erfordert oft das Eindringen von Arzneistoffmolekülen in tiefere Hautschichten. Für systemische Effekte ist die vollständige Passage der Haut, insbesondere des Stratum corneum notwendig, so daß der Arzneistoff nach Aufnahme in die Blutbahn im Körper verteilt wird. Für die erfindungsgemäße Verarbeitung sollten die Arzneistoffe eine ausreichende thermische Stabilität bei mindestens 50 Grad C aufweisen. Beispiele sind u.a. aus der DE-C 3 208 853 und umfangreicher Literatur bekannt.

(I) Kortikosteroide, z.B. Hydrokortison, Prednisolon, Betamethason.

(II) Analgetische, entzündungshemmende Mittel, beispielsweise Ibuprofen, Ketoprofen, Fentanyl.

(III) Antihypertensive Mittel, z.B. Clonidin und Kallikrein.

(IV) Antibiotika, z.B. Chloramphenicol, Neomycin.

(V) Anästhetika, z.B. Lidokain.

(VI) Fungizide, z.B. Klotrimazol.

(VII) Vitamin und Derivate, z.B. Vitamin A-Säure, Cholecalciferol.

(VIII) Antiepileptika, z.B. Nitrazepam.

(IX) Koronarvasodilatoren, z.B. Nitroglyzerin, Isosorbiddinitrat.

(X) Antihistaminika, z.B. Diphenhydraminhydrochlorid.

(XI) Antipsoriatische Wirkstoffe, z.B. Dithranol.

(XII) Sonstige Wirkstoffe wie Nicotin.

(XIII) Hormone, z.B. Oestradiol, Testosteron.

(XIV) Antiemetika, z.B. Scopolamin-Salze.

In dem Therapie-System können einzelne Wirkstoffe oder Kombination von Wirkstoffen enthalten sein. Ihre Menge in dem System beträgt 0,2 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew.-% bezogen auf die Polymermischung. (4) Im Bedarfsfall können den Mischungen aus den Bestandteilen (1), (2) und (3) noch weitere Hilfsstoffe, beispielsweise Weichmacher, Penetrationsfördernde Substanzen, z.B. Laurocapram, DMSO oder DMF, keratolytische Substanzen, wie z.B. Salicylsäure, Harnstoff oder auch Füllstoffe in Form feiner Pulver, z.B. aus SiO₂ oder CaCO₃, zugesetzt sein.

Trägerfolien können eine Dicke von vorzugsweise 50 - 500 µm besitzen. Sie bestehen aus üblichen Polymeren wie z.B. PP, PE, PVC, Polyester, Polyurethan oder Polymethacrylaten, oder auch Aluminium. Die mechanische Stabilität sollte einerseits ein problemloses Besichtigen ermöglichen und andererseits ausreichende Flexibilität beim Tragen auf der Haut gewährleisten. Die Folien sind oft hautfarben eingefärbt. Wenn nötig können Trägerfolien selbst schon einen schichtartigen Aufbau besitzen, z.B. Polymer/Aluminium-Kombinationen, um das Eindringen des Wirkstoffes in den Träger zu verhindern oder Primerbeschichtungen zur Verbesserung der Haftung der Wirkstoff/Polymermatrix auf dem Träger.

Trennfolien, die vor der Anwendung entfernt werden, bestehen grundsätzlich aus den gleichen Materialien.

Haftungsreduzierende Beschichtungen, wie z.B. Silikonverbindungen, ermöglichen ein einfaches Abtrennen.

Die im wesentlichen pulverigen Bestandteile (1), (2), (3) und gegebenenfalls (4) werden in einem Knetor unter leichtem Druck gut vermischt und auf Temperaturen von 50 bis 200 Grad C, insbesondere auf 80 bis 120 Grad C erhitzt und die aufgeschmolzene Masse auf eine Trägerfolie aufgestrichen, wobei Dicken der wirkstoffhaltigen Polymer-schicht von 10 bis 600 µm, vor allem von 50 bis 300 µm eingestellt werden. Als Träger werden wie üblich flächige Substrate, z.B. Folien aus Kunststoff oder Metall, besonders Aluminium, Textilien oder Papiere verwendet.

Das erfindungsgemäß hergestellte therapeutische System mit Poly(meth)acrylaten mit funktionellen Gruppen ermöglicht eine gesteuerte Abgabe

des Wirkstoffs an die Haut und bei Wirkstoffen, die durch die Haut penetrieren, auch dessen Aufnahme durch die Haut. Die Kombination mit Poly(meth)acrylaten mit niedriger Glas temperatur ermöglicht schmelzfähige therapeutische Formulierungen auf einfache Weise herzustellen, die auch Eigenschaften eines druckempfindlichen Hauthaftklebers aufweisen können.

BEISPIELE

Beispiel 1

Eine Vormischung von Wirkstoff und Polymeren wurde hergestellt durch Verrühren von 100 mg Prednisolon, suspendiert in 5 ml Wasser, 5 g Polymerpulver, hergestellt aus gleichen Gew.-Teilen Methacrylsäure und Ethylacrylat und 5 ml einer 30 %igen wäßrigen Polymerdispersion, hergestellt aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat im Gew.-Verhältnis 7 : 3. Die Vormischung wurde bei 40 Grad C zu einem Film getrocknet und bei 140 Grad C geschmolzen. Es entsteht eine weiche, knetbare Masse. Aus einem Filmstückchen von 4 x 4 cm und 0,8 mm Dicke, das etwa 32 mg Prednisolon enthält, wird der Wirkstoff in vitro in einer Freigabeapparatur nach USP (= United States Pharmacopoeia USP XXII 1990, S. 1581, Transdermal Delivery Systems, General Drug Release Standards, Apparatus 3 Paddle over disk.) unter Verwendung eines Phosphatpuffers pH 6,8 wie folgt verzögert freigesetzt:

nach Stunden
% Wirkstoff freigesetzt:

1 h 13 %
2 h 20 %
3 h 28 %
23 h 62 %
28 h 74 %

Beispiel 2

Eine Vormischung wurde hergestellt durch Verrühren von 100 mg Prednisolon, suspendiert in 3 ml Wasser, 5 ml einer 30 %igen wäßrigen Polymerdispersion, hergestellt aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat im Gew.-Verhältnis 7 : 3 und 5 ml einer 30 %igen Polymerdispersion hergestellt aus Methacrylsäure und Methylacrylat im Gew.-Verhältnis 8 : 2. Die Vormischung wurde bei 40 Grad C getrocknet und bei 120 Grad C geschmolzen. Aus einem Filmstückchen 4 x 4 cm und 0,3 mm Dicke wird folgende Freigabe des Wirkstoffes nach der in Beispiel 1 angegebenen USP-Methode gefunden:

nach Stunden
% Wirkstoff freigesetzt:
1 h 25 %

2 h 38 %
3 h 45 %
5 h 55 %
24 h 66 %
48 h 72 %

Beispiel 3

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, jedoch hatte die Polymerdispersion hergestellt aus Methacrylsäure und Methylacrylat ein Gew.-Verhältnis dieser Monomeren von 9 : 1. Das Prednisolon wurde deutlich schneller und zwar wie folgt freigesetzt:

10 nach Stunden
% Wirkstoff freigesetzt
1 h 11 %
2 h 20 %
3 h 25 %
20 5 h 35 %
24 h 58 %
48 h 71 %

Beispiel 4

Dieses Beispiel wurde wie Beispiel 2 durchgeführt, jedoch mit 100 mg Ketoprofen statt Prednisolon als Wirkstoff. Die Wirkstoffabgabe in vitro nach USP (wie in Beispiel 1) war wie folgt:

30 nach Stunden
mg Wirkstoff freigesetzt
1 h 8,3 mg
2 h 9,9 mg
4 h 10,9 mg
35 24 h 11,2 mg
48 h 11,8 mg

Beispiel 5

Dieses wurde wie Beispiel 3 durchgeführt, jedoch ebenfalls mit 100 mg Ketoprofen statt Prednisolon. Die Wirkstoffabgabe in vitro nach USP (wie in Beispiel 1) war wie folgt:

nach Stunden
45 mg Wirkstoff freigesetzt
1 h 3,5 mg
2 h 5,4 mg
4 h 9,0 mg
24 h 14,4 mg
50 48 h 17,0 mg

Beispiel 6

196 g @EUDRAGIT E 100 und 196 g @PLA-STOID B werden mit 156 g Triethylcitrat in einem Knetor auf ca. 120 Grad C erhitzt und gleichmäßig durchmischt. Es entsteht in klar, niedrigviskose Masse. Zu 450 g dieser Polymermischung werden

50 g Ketoprofen gegeben und gleichmäßig verteilt.

Diese Schmelze wird anschließend auf einer 50 µm starken Aluminiumfolie zu 1,9 mm dicken Schichten verteilt und bis zum Erstarren gekühlt.

Durch Ausstanzen erhält man runde Pflaster mit ca. 4,4 cm Durchmesser und ca. 285 mg Ketoprofen pro Einzeldosis. Die Bestimmung der in vitro Freigabe erfolgt nach USP XXII, S. 1582, Methode 4 (Zylinder) in Phosphatpuffer pH 6,8 und ergab folgende Werte (bezogen auf die anfängliche Wirkstoffbelastung):

1 Std.: 13,0 %
3 Std.: 24,5 %
6 Std.: 41,0 %
12 Std.: 59,8 %
18 Std.: 91,1 %
24 Std.: 96,8 %

Beispiel 7

166,6 g ®EUDRAGIT E 100 und 166,6 g ®EUDRAGIT RS 100 werden mit 133,3 g Triethylcitrat in einem heizbaren Knetzer bei ca. 120 Grad C gleichmäßig durchmischt. In 450 g der erhaltenen klaren, niedrigviskosen Schmelze verteilt man 50 g Ketoprofen gleichmäßig und streicht die Masse auf ca. 50 µm dicken Aluminiumfolien zu 1,9 mm dicken Schichten aus.

Nach dem Erstarren werden runde Pflaster mit 4,4 cm Durchmesser ausgestanzt. Jede Einzeldosis enthält 285 mg Ketoprofen. Die Bestimmung der Arzneistoffabgabe in vitro erfolgt nach USP XXII, S. 1582, Methode 4 (Zylinder) in Phosphatpuffer pH 6,8 und ergab folgende Werte (bezogen auf die anfängliche Wirkstoffbelastung):

1 Std.: 9,1 %
3 Std.: 16,7 %
6 Std.: 23,3 %
12 Std.: 35,9 %
18 Std.: 44,7 %
24 Std.: 51,2 %

Beispiel 8

Eine Ketoprofen/Polymermischung gemäß Beispiel 7 wird bei ca. 120 Grad C mittels einer Handrakel auf Aluminiumfolie (50 µm Dicke) zu 300 µm dicken Schichten ausgezogen und nach dem Erkalten ausgestanzt. Jede Einzeldosis enthält 45 mg Ketoprofen.

Die Bestimmung der Wirkstoffabgabe gemäß Beispiel 7 ergab folgende Werte:

1 Std.: 31,3 %
3 Std.: 66,6 %
6 Std.: 78,3 %
12 Std.: 88,6 %
18 Std.: 90,3 %
24 Std.: 91,0 %

Beispiel 9

Eine Mischung aus 166,6 g ®EUDRAGIT L 100 und 166,6 g ®EUDRAGIT RS 100 mit 166,6 g Triethylcitrat wird gemäß Beispiel 7 aufgearbeitet und analysiert. Die Bestimmung der Wirkstoffabgabe in vitro ergab folgende Werte

1 Std.: 2,9 %
3 Std.: 5,7 %
6 Std.: 10,3 %
12 Std.: 18,4 %
18 Std.: 22,8 %
24 Std.: 29,4 %

15 Beispiel 10

Die Polymer-Wirkstoffmischung gemäß Beispiel 9 wird entsprechend Beispiel 8 aufgearbeitet und analysiert mit folgenden Resultaten:

20 1 Std.: 13,6 %
3 Std.: 28,9 %
6 Std.: 40,7 %
12 Std.: 50,0 %
18 Std.: 52,4 %
25 24 Std.: 53,3 %

Beispiel 11

Ketoprofenpflaster gemäß Beispiel 9 werden hinsichtlich Wirkstoffabgabe bei pH 5,5 analysiert in dem Gerät, das im Beispiel 7 beschrieben ist. Die Ergebnisse sind folgendermaßen:

1 Std.: 1,6 %
3 Std.: 1,9 %
35 6 Std.: 2,5 %
12 Std.: 3,1 %
18 Std.: 3,9 %
24 Std.: 5,2 %

40 Beispiel 12

Ketoprofenpflaster gemäß Beispiel 10 werden nach Beispiel 11 bei pH 5,5 analysiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt schneller:

45 1 Std.: 7,1 %
3 Std.: 9,6 %
6 Std.: 12,5 %
12 Std.: 16,1 %
18 Std.: 19,1 %
50 24 Std.: 21,8 %

Patentsprüche

1. Schichtförmiges dermales therapeutisches System mit verzögerter Wirkstoffabgabe mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Schichten aus Mi-

schungen von Poly(meth)acrylaten aufgebaut und aus einer Schmelze hergestellt werden und die Mischungskomponente 1 aus (Meth)acryl-Polymeren besteht, die funktionelle Gruppen enthalten, die Mischungskomponente 2 das Fließverhalten reguliert und keine oder nur unerhebliche Mengen an funktionellen Gruppen enthält.

2. Dermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymeren der Mischungskomponente 2 Poly(meth)acrylate, die im wesentlichen aus C₁- bis C₁₂-Alkylestern der (Meth)acrylsäure aufgebaut sind und Glasktemperaturen nach DIN 53445 von -70 bis +80 Grad C, vorwiegend von + 10 bis 70 Grad C aufweisen.
3. Dermales therapeutisches System gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das funktionelle Gruppen enthaltende Poly(meth)acrylat ein kationisches Polymeres mit Amino- bzw. Ammoniumgruppen ist.
4. Dermales therapeutisches System gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das funktionelle Gruppen enthaltende Poly(meth)acrylat ein anionisches Polymeres mit Carboxyl- bzw. Carboxylatgruppen ist.
5. Dermales therapeutisches System gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das funktionelle Gruppen enthaltende Poly(meth)acrylat ein nicht-ionisches Polymeres mit alkoholischen Hydroxylgruppen ist.
6. Dermales therapeutisches System gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer-Wirkstoff-System noch niedermolekulare Weichmacher enthält.
7. Verfahren zur Herstellung eines dermalen therapeutischen Systems nach den Ansprüchen 1 bis 6, durch Vermischen der Feststoffe der Polymerkomponenten, des Wirkstoffs und gegebenenfalls weiterer Zusätze, Erhitzen der Mischung zur Schmelze und Formulierung des therapeutischen Systems aus der geschmolzenen Masse durch deren Verteilung als dünne Schicht, auf dem gegebenenfalls bleibenden Träger oder auf Schutzfolie, die vor der Applikation entfernt wird.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 617 972 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
01.09.1999 Patentblatt 1999/35

(51) Int. Cl.⁸: **A61L 15/58, A61L 15/44**

(43) Veröffentlichungstag A2:
05.10.1994 Patentblatt 1994/40

(21) Anmeldenummer: 94104381.2

(22) Anmeldetag: 19.03.1994

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL SE

(30) Priorität: 27.03.1993 DE 4310012

(71) Anmelder: Röhm GmbH
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• Lehmann, Klaus, Dr.
D-64380 Rossdorf (DE)
• Peterleit, Hans-Ulrich
D-64291 Darmstadt (DE)
• Assmus, Manfred
D-64404 Bickenbach (DE)

(54) Dermales therapeutisches System aus einer schmelzfähigen Poly(meth)-acrylat-Mischung

(57) Für dermale therapeutische Systeme mit gesteuerter Wirkstofffreigabe werden Polymermischungen aus Poly(meth)acrylaten beschrieben, in denen die wirkstoffsteuernde Polymerkomponente funktionelle Gruppen trägt und eine weitere Polymerkomponente das Schmelz-, Fließ- und Klebeverhalten des Therapie-systems reguliert.

EP 0 617 972 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 4381

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CLS)
Y	EP 0 261 402 A (LOHMANN GMBH & CO KG) 30. März 1988 * Spalte 3, Zeile 41 - Spalte 4, Zeile 34 * * Spalte 5, Zeile 57 - Spalte 6, Zeile 4 * * Beispiel 1 * * Ansprüche 1,16,24,27 *	1-7	A61L15/58 A61L15/44
Y	DE 38 23 070 A (KETTELHACK RIKER PHARMA GMBH) 22. Februar 1990 * Spalte 3, Zeile 63 - Spalte 4, Zeile 4 * * Spalte 4, Zeile 16 - Zeile 34 * * Beispiel 1 *	1-7	
A	WO 85 03878 A (SANDOZ AG ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 12. September 1985 * Seite 6, Zeile 4 - Seite 8, Zeile 15 * * Seite 17, Zeile 4 - Zeile 14 * * Seite 18 * * Seite 27; Beispiel B * * Ansprüche 2-8,10 *	1-6	
A	EP 0 415 055 A (ROEHM GMBH) 6. März 1991 * Spalte 6, Zeile 6 - Zeile 14 * * Ansprüche 1-7,12 *	1-6	A61K A61L
A	LIN SHAN-YANG ET AL: "The effect of plasticizers on compatibility, mechanical properties, and adhesion strength of drug-free Eudragit E films" PHARMACEUTICAL RESEARCH, Bd. 8, Nr. 9, 1991, Seiten 1137-1143, XP002107579 * Tabelle 1 *	1-6	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 30. Juni 1999	Prüfer Thornton, S
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einem anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund Q : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 94 10 4381

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30-06-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0261402 A	30-03-1988	DE 3629304 A	24-03-1988
		AT 73677 T	15-04-1992
		AU 606885 B	21-02-1991
		AU 7803587 A	24-03-1988
		CA 1312800 A	19-01-1993
		CS 8706237 A	16-12-1992
		DD 274975 A	10-01-1990
		DE 3777511 A	23-04-1992
		WO 8801516 A	10-03-1988
		DK 270088 A	17-05-1988
		FI 882417 A, B,	23-05-1988
		GR 3004404 T	31-03-1993
		HR 920853 A	31-10-1995
		IE 61305 B	19-10-1994
		JP 1503706 T	14-12-1989
		JP 2763773 B	11-06-1998
		NO 302102 B	26-01-1998
		PT 85603 A, B	01-09-1987
		SI 8711587 A	31-10-1996
		US 5820876 A	13-10-1998
		YU 158787 A	30-04-1991
		ZA 8706388 A	25-02-1988
DE 3823070 A	22-02-1990	KEINE	
WO 8503878 A	12-09-1985	AT 89750 T	15-06-1993
		AT 103819 T	15-04-1994
		AT 98876 T	15-01-1994
		AT 84975 T	15-02-1993
		AU 607496 B	07-03-1991
		AU 1662688 A	20-10-1988
		AU 578275 B	20-10-1988
		AU 4065085 A	24-09-1985
		CA 1257837 A	25-07-1989
		CY 1980 A	05-09-1997
		DE 3587048 A	11-03-1993
		DE 3587358 A	01-07-1993
		DE 3587698 D	03-02-1994
		DE 3587698 T	28-04-1994
		DE 3587794 D	11-05-1994
		DE 3587794 T	04-08-1994
		DK 324587 A	25-06-1987
		DK 324687 A, B,	25-06-1987
		DK 502985 A	31-10-1985
		EP 0155229 A	18-09-1985
		EP 0315217 A	10-05-1989

EPO FORM P4481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang: siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 94 10 4381

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30-06-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8503878 A		EP 0315218 A	10-05-1989
		EP 0315219 A	10-05-1989
		GR 850507 A	28-06-1985
		HK 157896 A	30-08-1996
		HK 220096 A	03-01-1997
		IE 61754 B	30-11-1994
		IE 69475 B	18-09-1996
		IE 69569 B	02-10-1996
		JP 2540019 B	02-10-1996
		JP 7048253 A	21-02-1995
		JP 6067835 B	31-08-1994
		JP 61501324 T	03-07-1986
		PH 24392 A	13-06-1990
		PT 80033 A,B	01-03-1985
		US 5593686 A	14-01-1997
EP 0415055 A	06-03-1991	DE 3924393 A	31-01-1991
		AT 115615 T	15-12-1994
		DD 296694 A	12-12-1991
		DE 59007998 D	26-01-1995
		DK 415055 T	20-02-1995
		JP 3066775 A	22-03-1991
		KR 150001 B	01-10-1998
		US 5133970 A	28-07-1992

EPO Form Pat 1

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82